

(19)日本国特許庁 (J P)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-239188

(P 2000-239188A)

(43)公開日 平成12年9月5日(2000.9.5)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード (参考)

A61P 17/14

A61P 17/14

A61K 31/192

A61K 31/192

31/415

31/415

31/42

31/42

31/4406

31/4406

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全8頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平11-362118

(22)出願日 平成11年12月21日(1999.12.21)

(31)優先権主張番号 特願平10-364114

(32)優先日 平成10年12月22日(1998.12.22)

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000005968

三菱化学株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

(71)出願人 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(72)発明者 仲 大地

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(72)発明者 下村 猛

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

三菱東京製薬株式会社横浜研究所内

(74)代理人 100096219

弁理士 今村 正純 (外2名)

(54)【発明の名称】育毛剤

(57)【要約】

【課題】 頭皮及び頭髮の機能亢進及び正常化などを達成でき、発毛促進及び脱毛抑制に優れた効果を発揮できる育毛剤を提供する。

【解決手段】 プロスタノ酸骨格を有しないPGI₂アゴニスト、例えば縮合又は非縮合ベンゼンオキシ酢酸誘導体〔5-〔2-〔1-フェニル-1-(3-ピリジル)メチリデンアミノオキシ〕エチル〕-7, 8-ジヒドロナフタレン-1-イルオキシ〕酢酸など)又はその塩を有効成分として含む育毛剤。

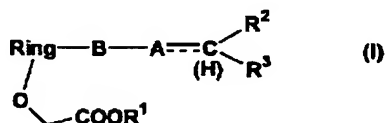
【特許請求の範囲】

【請求項1】 プロスタノ酸骨格を有しないPGI₂アゴニストを有効成分として含む育毛剤。

【請求項2】 PGI₂アゴニストが縮合又は非縮合ベンゼンオキシ酢酸誘導体又は生理学的に許容されるその塩である請求項1に記載の育毛剤。

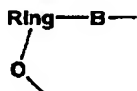
【請求項3】 PGI₂アゴニストが下記の式(I)：

【化1】



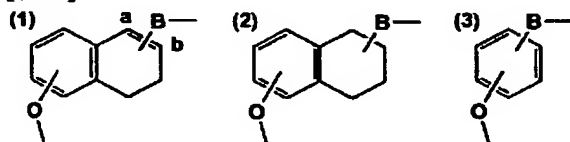
〔式中、R¹は水素原子又はC₁₋₄アルキル基を示し、R²及びR³はそれぞれ独立にフェニル基、C₁₋₄シクロアルキル基、若しくは1個の窒素原子を含有する4ないし7員の単環性複素環基を示すか、又はフェニル基、C₁₋₄シクロアルキル基、及び1個の窒素原子を含有する4ないし7員の単環性複素環基からなる群から選ばれる置換基を有するC₁₋₄アルキル基を示し、上記のフェニル基、シクロアルキル基、又は単環性複素環基の環上にはC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、及びC₁₋₄ハロゲン化アルキル基からなる群から選ばれる1ないし3個の置換基が存在しているもよく、

【化2】



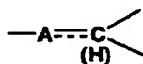
は下記の式：

【化3】



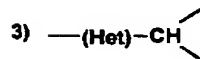
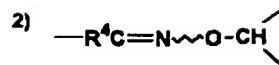
〔式中、Bは—(CH₂)_p— (式中、pは1ないし4の整数を示す) で表される基を示し、上記式(1)で表される基においてBはa位又はb位に結合する〕で表される基からなる群から選ばれる2個の基を示し、

【化4】



は下記の式：

【化5】



〔式中、R⁴は水素原子又はC₁₋₄アルキル基を示し、Hetは2個の窒素原子を含む5員の単環性複素環基を示すか、又は1個の窒素原子と1個の酸素原子とを含む5員の単環性複素環基 (該環は1又は2個のC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよい) を示す〕で表される基からなる群から選ばれる3個の基を示す〕で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩である請求項1に記載の育毛剤。

【請求項4】 PGI₂アゴニストが、[5-[2-[1-フェニル-1-(3-ピリジル)メチリデンアミノオキシ]エチル]-7,8-ジヒドロナフタレン-1-イルオキシ]酢酸、[2-(2-ジフェニルメチルオキシイミノプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-5-イルオキシ]酢酸、[2-(3-ジフェニルメチルオキシイミノプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-5-イルオキシ]酢酸、[2-[2-[1-フェニル-1-(3-ピリジル)メチルオキシイミノ]プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-5-イルオキシ]酢酸、[2-(4-(ジフェニルメチル)ピラゾール-1-イル)メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-5-イルオキシ]酢酸、及び3-[3-(5-ジフェニルメチルイソオキサゾール-3-イル)プロピル]フェノキシ酢酸からなる群から選ばれる化合物又は生理学的に許容されるその塩である請求項1に記載の育毛剤。

【請求項5】 液剤の形態の請求項1ないし4のいずれか1項に記載の育毛剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、毛再生促進や脱毛抑制などの作用を有する育毛剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 プロスタグランジン (以下、「PG」と略す場合がある) は、アラキドン酸の様なエイコサポリエン酸から動物組織で合成され、生体内で多様な活性を示す一群の生理活性物質であり、構造的にはプロスタノ酸を基本骨格として有することを特徴としている。PGは、その五員環部分に結合する酸素原子と二重結合の違い、側鎖に存在する二重結合の数の違いに応じて分類分けされており、それぞれは構造特異的な生理活性を示すことが知られている。例えば、プロスタグランジンFは血圧上昇、腸管運動亢進、子宮収縮、気管支収縮作用等

の作用を有しており、プロスタグランジンEは血圧降下、血管拡張、胃酸分泌抑制、利尿作用等を示すことから、陣痛促進・分娩促進薬や皮膚潰瘍改善薬として医薬応用されている。

【0003】プロスタグランジンI₂（以下、PGI₂と略す場合がある）は、血管を拡張して血圧を降下させる作用と血小板凝集を抑制する作用が顕著であり、さらに血小板凝集を起こすトロンボキサンA₂の働きを抑制する作用を有することから、医薬品への応用が期待されている。しかしながら、その化学構造中に含まれるエポキシド部分が極めて不安定であり、37℃中性の水溶液中での半減期が5分程度と極めて短く、特に酸性下では瞬時に分解することから、安定なPGI₂誘導体の開発が望まれていた。また、PGI₂はプロスタン酸を基本構造としており、PGE₁あるいはPGE₂と類似の構造を有していることから、PGE等に認められる副作用との解離が困難であることも問題である。

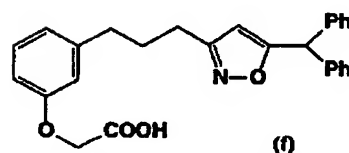
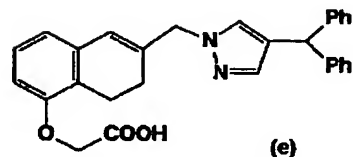
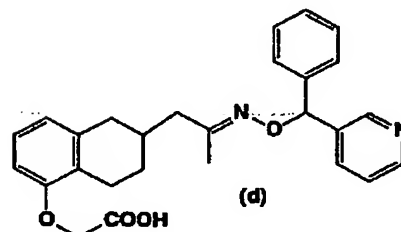
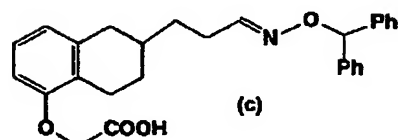
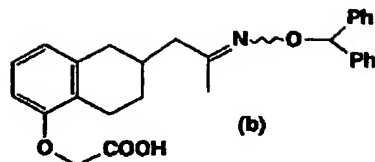
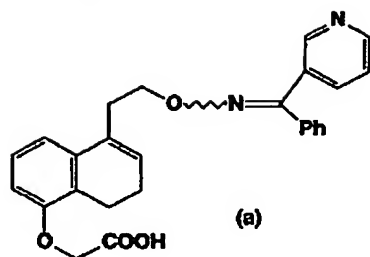
【0004】最近、ヒト血小板膜画分に存在するPGI₂受容体に高い親和性を有すものの、構造的にはPGI₂とは全く異なる一連の化合物が発見された。さらにこれらの化合物が血小板凝集抑制作用を示すなど、PGI₂アゴニスト作用を有することも見出された。例えば、PGI₂アゴニストとして、特開平6-87811号公報、同6-25074号公報、同7-145057号公報、及び同6-72978号公報には、縮合ベンゼンオキシ酢酸誘導体又はそれらの非毒性塩が記載されており、また、特開平6-56744号公報には非縮合ベンゼンオキシ酢酸誘導体又はそれらの非毒性塩が記載され

ている。

【0005】より具体的には、例えば、特開平6-87811号公報には、式(a)で表される[5-[2-[1-フェニル-1-(3-ピリジル)メチリデンアミノオキシ]エチル]-7,8-ジヒドロナフタレン-1-イルオキシ]酢酸(化合物1)が開示されており、特開平6-25074号公報には、式(b)で示される[2-(2-ジフェニルメチルオキシイミノプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-5-イルオキシ]酢酸(化合物2)、式(c)で示される[2-(3-ジフェニルメチルオキシイミノプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-5-イルオキシ]酢酸(化合物3)及び式(d)で示される[2-[2-[1-フェニル-1-(3-ピリジル)メチルオキシイミノ]プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-5-イルオキシ]酢酸(化合物4)が開示されている。また、特開平7-145057号公報には、式(e)で示される[2-(4-(ジフェニルメチル)ピラゾール-1-イル)メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-5-イルオキシ]酢酸(化合物5)が開示されており、特開平6-56744号公報には、式(f)で表される3-[3-(5-ジフェニルメチルイソオキサゾール-3-イル)プロピル]フェノキシ酢酸(化合物6)が開示されている。これらの公報には、上記化合物が血栓症、動脈硬化、虚血性心疾患、胃潰瘍、高血圧の予防及び治療に有用であることが示されている。

【0006】

【化6】



(上記式(a)~(f)中、Phはフェニル基を表す。)

【0007】一方、脱毛は人類の共通の悩みであり、特に最近では、社会環境変化やストレスの増大、食生活の変化、その他種々の原因により、薄毛、抜け毛に悩む成人男性が増加しており、この傾向は女性にも認められるようになってきている。例えば、ストレス等で誘発される円形脱毛症、男性が加齢とともに頭髪を失う男性型脱毛症はよく知られた現象であるものの、特に男性型脱毛症の発症機構は不明な点が多い。毛包はたえず成長期から退行期そして休止期を繰り返し、いわゆる毛周期を形成しているが、男性型脱毛症では少なくとも休止期毛包の割合が増加し、さらにそれら毛包の矮小化が進行する。その他の変化として脱毛症の進行とともに毛髪が硬毛から軟毛に変化することが判っている。これらの現象に対し、古くから育毛剤の研究がなされてきたが、従来の育毛剤は栄養補給、血行促進の改善、保湿作用をねらったものが大部分であり、また効果の点で不充分であることは誰もが認めるところである。従って、より効果の高い育毛剤の誕生が切望されていた。

【0008】

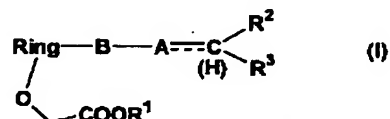
【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】本発明の課題は、頭皮及び頭髪の機能亢進及び正常化などを達成でき、発毛促進及び脱毛抑制に優れた効果を発揮できる育毛剤を提供することにある。本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、PGI₂受容体に対してアゴニスト作用を有する化合物、とりわけ非プロスタノ酸骨格のPGI₂アゴニスト

が所望の発毛促進及び脱毛抑制効果を有し、育毛剤の有効成分として極めて有用であることを見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

【0009】すなわち本発明は、プロスタノ酸骨格を有しないPGI₂アゴニストを有効成分として含む育毛剤を提供するものである。この発明の好ましい態様によれば、PGI₂アゴニストが縮合又は非縮合ベンゼンオキシ酢酸誘導体又は生理学的に許容されるその塩である上記育毛剤；及び、PGI₂アゴニストが下記の式

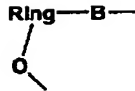
(I) :

【化7】



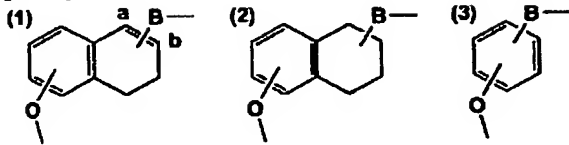
〔式中、R¹は水素原子又はC₁₋₄アルキル基を示し、R²及びR³はそれぞれ独立にフェニル基、C₁₋₄シクロアルキル基、若しくは1個の窒素原子を含有する4ないし7員の単環性複素環基を示すか、又はフェニル基、C₁₋₄シクロアルキル基、及び1個の窒素原子を含有する4ないし7員の単環性複素環基からなる群から選ばれる置換基を有するC₁₋₄アルキル基を示し、上記のフェニル基、シクロアルキル基、又は単環性複素環基の環上にはC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、及びC₁₋₄ハロゲン化アルキル基からなる群から選ばれる1ないし3個の置換基が存在していてもよく、

【化 8】



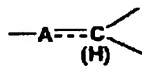
は下記の式：

【化 9】



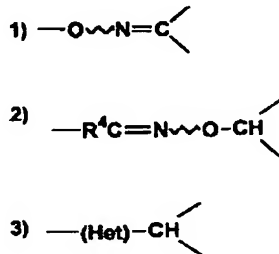
〔式中、Bは $-(CH_2)_p-$ （式中、pは1ないし4の整数を示す）で表される基を示し、上記式（1）で表される基においてBはa位又はb位に結合する〕で表される基からなる群から選ばれる2価の基を示し、

【化 10】



は下記の式：

【化 11】



〔式中、R'は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示し、Hetは2個の窒素原子を含む5員の単環性複素環基を示すか、又は1個の窒素原子及び1個の酸素原子を含む5員の単環性複素環基（該環は1又は2個の C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい）を示す〕で表される基からなる群から選ばれる3価の基を示す〕で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩である上記育毛剤が提供される。

【0010】別の観点からは、プロスタノ酸骨格を有しないPGI₂アゴニスト、好ましくは縮合又は非縮合ベンゼンオキシ酢酸誘導体又は生理学的に許容されるその塩、より好ましくは上記式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の上記育毛剤の製造のための使用；並びに、育毛方法であって、プロスタノ酸骨格を有しないPGI₂アゴニスト、好ましくは縮合又は非縮合ベンゼンオキシ酢酸誘導体又は生理学的に許容されるその塩、より好ましくは上記式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の有効量を投与する工程、好ましくは頭皮及び／又は頭髮に局所投与する工程を含む方法が提供される。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の育毛剤は、プロスタノ酸

骨格を有しないPGI₂アゴニストを有効成分として含むことを特徴としている。本発明の育毛剤の有効成分は、PGI₂受容体に対してアゴニスト作用を有し、かつプロスタノ酸骨格を有しない化合物であれば特に限定されない。ヒトPGI₂受容体については、例えば、国際公開WO95/21863に記載されており、PGI₂受容体に対してアゴニストとして作用するか否かは、例えば、特開平6-87811号公報に記載の方法に従って、(i)PGI₂受容体に対する結合能及び／又は(i)血小板凝集抑制作用などの生物作用を指標にして当業者が容易に検定することができる。

【0012】本発明の育毛剤の有効成分のPGI₂アゴニストとしての作用の程度は特に限定されないが、アゴニストとしてなるべく強い作用を有する化合物を用いることが望ましい。また、上記有効成分は、PGI₂受容体に対するアゴニスト作用以外の生理活性を有していてもよい。PGI₂アゴニストとして作用するプロスタノ酸骨格を有しない化合物としては、例えば、特開平6-87811号公報、特開平6-25074号公報、特開平7-145057号公報、特開平6-72978号公報、又は特開平6-56744号公報に記載された、縮合又は非縮合ベンゼンオキシ酢酸誘導体などを挙げることができる。これらのうち、上記式（I）で表される化合物は、本発明の育毛剤の有効成分として特に好適に用いることができる。

【0013】本明細書において、アルキル基又はアルキル部分を含む置換基（例えば、アルコキシ基、ハロゲン化アルキル基など）のアルキル部分は、直鎖又は分枝鎖のいずれでもよい。R'、R'、又はR'が示す C_{1-4} アルキル基（炭素数1ないし4個のアルキル基を意味する。他の類似の表現についても同様である）の例としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、又はtert-ブチル基を挙げることができる。R'が示す C_{1-4} アルキル基としては、上記 C_{1-4} アルキル基について具体的に説明したアルキル基のほか、n-ペンチル基、n-ヘキシル基などを用いることができる。

【0014】R'及びR'が示す C_{1-7} シクロアルキル基としては、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基を挙げることができる。R'及びR'が示す1個の窒素原子を含有する4ないし7員の単環性複素環基としては、例えば、複素環アリール基又はその一部又は全部が飽和した環の残基のいずれであってもよい。より具体的には、アゼート、ピロール、ピロリン、ピロリジン、ヒリジン、ヒペリジン、又はアゼピン環の残基を用いることができる。好ましくは、複素環アリール基の残基を用いることができ、アゼート、ピロール、ヒリジン、又はアゼピンの残基がより好ましく、ヒリジンの残基、すなわち2-ヒリジニル基、3-

ビリジニル基、又は 4-ビリジニル基が特に好ましい。

【0015】 R^1 及び R^2 が示すフェニル基、シクロアルキル基、若しくは複素環基の環上、又はフェニル基、シクロアルキル基、及び複素環基からなる群から選ばれる置換基を有するアルキル基のフェニル基、シクロアルキル基、又は複素環基の環上の任意の位置には、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、及び C_{1-4} ハロゲン化アルキル基からなる群から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基が存在していてもよい。 C_{1-4} アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソブトキシ基、又は tert-ブトキシ基を用いることができる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。ハロゲン化アルキル基としては、1 個又は 2 個以上の同一又は異なるハロゲン原子を有する C_{1-4} アルキル基を挙げることができ、好ましくはトリハロメチル基、より好ましくはトリフルオロメチル基などを挙げることができる。

【0016】B で表される基は、(1) で表される基については、a 位又は b 位のいずれかに結合する。(2) で表される基又は (3) で表される基においては、B で表される基はそれが結合する環の任意の位置に存在していてもよい。また、(1) ないし (3) で表される基に結合する二価の酸素原子は、ベンゼン環上の任意の位置に存在していてもよい。A を含む基において、1) 又は 2) で表される基における波線は、オキシム基における 2 種の立体異性のいずれか、又は両者の混合物であることを示す。3) で表される基における Het は、2 個の窒素原子を含むか、又は 1 個の窒素原子及び 1 個の酸素原子を含む 5 員の単環性複素環基を示すが、複素環アリール基又はその一部又は全部が飽和した環の残基のいずれであってもよい。2 個の窒素原子を含む当該複素環として、例えば、ピラゾール、イミダゾール、ピラゾリン、イミダゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリジンの残基を挙げることができ、1 個の窒素原子及び 1 個の酸素原子を含む当該複素環として、例えば、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキサゾリジン、又はイソオキサゾリジンの残基を挙げることができる。好ましくはピラゾール又はイソオキサゾールの残基を挙げることができる。該複素環基の環上の任意の位置に 1 又は 2 個の C_{1-4} アルキル基が存在していてもよい。

【0017】本発明の育毛剤の有効成分である化合物は、例えば、特開平 6-87811 号公報、特開平 6-25074 号公報、特開平 7-145057 号公報、特開平 6-72978 号公報、又は特開平 6-56744 号公報に記載の方法、又はそれに準じた方法に従って容易に製造することができる。これらの公報に具体的に開示された化合物は本発明の育毛剤の有効成分として好適

に用いることができる。本発明の育毛剤の有効成分である化合物が 1 個又は 2 個以上の不斉炭素を有する場合には、そ(れら)の不斉炭素に基づく光学活性体、ジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。本発明の育毛剤の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体のほか、異性体の任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

【0018】本発明の育毛剤の有効成分としては、生理学的に許容される塩を用いてもよい。例えば、酸付加塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩などの鉱酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩)、塩基付加塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩などの有機アミン塩)、アミノ酸塩(グリシン塩)などのほか、分子内塩(いわゆるツピクティーイオン)を用いることができる。また、本発明の育毛剤の有効成分としては、上記化合物の任意の水和物又は溶媒和物を用いてもよい。

【0019】本発明の育毛剤は、頭髮の成長促進、脱毛抑制などの作用を有しており、男性型脱毛症、円形脱毛症をはじめとする各種脱毛症に対して、治療及び/又は予防のために用いることができる。本明細書において用いられる「育毛剤」という用語には、頭髮の成長のほか、脱毛抑制を含めて、脱毛症に対して治療的及び又は予防的に用いられる医薬を意味しており、日本薬局方に規定する医薬品のほか、医薬部外品として用いることができるものをいずれも包含するように、最も広義に解釈しなければならない。本発明の育毛剤の有効成分としては、上記の化合物の 1 種又は 2 種以上を用いることができる。

【0020】本発明の育毛剤の適用方法は特に限定されないが、通常は、毛髪成長促進のために治療的に用いる場合には、好ましくは 0.01% から数% (w/v) 程度の有効成分を含む液剤、ローション剤、クリーム剤を調製することができ、治療しようとする脱毛領域に対して 1 日あたり 0.1 ml から 1 ml 程度を塗布すればよい。また、確実な皮内への投与を達成するために、皮内への注射を行うことも可能である。また脱毛抑制などの目的で予防的に用いる場合には、有効成分量を 0.05% (w/v) 程度として、脱毛領域に 1 日あたり 0.1 ml から 1 ml 程度を塗布するとよい。本発明の育毛剤の形態は特に限定されないが、迅速な皮膚浸透性を達成できる液剤などが望ましい。

【0021】本発明の育毛剤において、有効成分である PGI₂ アゴニストの作用を高めたり、使用感、清涼感を高めたりする等の目的で、種々の医薬成分又は製剤用添加物などを本発明の育毛剤に配合することができる。例えば、医薬部外品又は医薬品として認定されている養毛剤の成分を配合することが可能である。その例として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェ

ノール糖などの緩やかな殺菌剤、エストラジオール、その他の卵抱ホルモン、塩化ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロロフェニラミン等の抗ヒスタミン剤、感光素、クロロフィリン誘導体、コレステロール、サリチル酸、シスチンや各種アミノ酸及びその誘導体、バントテニールエチルエーテル、酢酸トコフェロール、トウガラシチンキ、カシヨウチンキ、ニコチン酸ベンジル、d-L-メントール、L-メントール、ハッカ油、バントテン酸カルシウム、バントテニールアルコール、ヒマシ油、ヒノキチオール、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、塩酸ピリドキシン、レゾルシン、チモール、エタノール、ビタミン類、オリーブ油、スクワラン、流動パラフィン、イソプロピルミリスレート、高級脂肪酸、高級アルコール、乳酸、各種界面活性剤、香料、酸化防止剤、紫外線

例1：処方例

<処方例1>	有効成分	0.05 % (W/V)
	エチルアルコール	45.0 %
	0.02M 磷酸緩衝液	54.95 %
<処方例2>	有効成分	0.05 % (W/V)
	エチルアルコール	30.0 %
	プロピレングリコール	50.0 %
	滅菌水	19.95 %
<処方例3>	有効成分	0.05 % (W/V)
	エチルアルコール	50.0 %
	グリセリン	2.0 %
	プロピレングリコール	30.0 %
	ヒノキチオール	0.1 %
	滅菌水	17.85 %

【0024】例2：マウス発毛効果試験

C3H/HenCrj系マウス（SPF、オス、日本チャールズ・リバー株式会社42-43日齢）を購入後、馴化（剃毛も含む）のため、約7日間の予備飼育を行った。試験開始前3日（47-48日齢）のマウスの背部全体を電気バリカン（ナショナル・スキカル ER554P-A）を使用して刈毛した。さらにカネボウ エピラット除毛フォームを使用し、刈毛したマウス背部全体に噴霧した。室温にて約3分間放置後、速やかに37℃のお湯を使用して十分にマウスを洗浄し、キムタオルを使用してマウスに付着した水滴を除いた。この除毛処理を行った約24時間後、マウスの体重を測定し、皮膚に異常の認められない個体を選別して、各群の体重がほぼ均一になるように群分けした。この後、例1に記載した処方例1にて調製した各試料（化合物1、2、5、及び6）及び溶媒のみの対照試料を1日1回の割合で週7日、1匹あたり1回0.1mlを塗布した。

【0025】発毛効果の判定は、塗布開始後13日後における発毛面積率、発毛時に先だって誘導される皮膚の色素変化（肌色から黒色への変化）が認められた面積率

吸収剤、又は血管拡張効果を有する塩化カルプロニウム、カリウムチャンネルオープナーであるミノキシジル等を挙げることができる。

【0022】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中、化合物1は特開平6-87811号公報の実施例2（g）に記載の化合物；化合物2は特開平6-25074号公報の実施例6に記載の化合物；化合物5は特開平7-145057号公報の実施例22に記載の化合物；化合物6は特開平6-56744号公報の実施例19に記載の化合物であり、それぞれの構造式は本明細書の従来技術の欄に示した。

【0023】

を溶媒のみの対照群と比較することで行った。発毛面積率及び皮膚の色素変化率は、被験部の写真撮影を行い、除毛処理を行った背部全体に対する発毛面積率、又は皮膚の色素変化率を画像解析することにより測定した。対照として溶媒のみの群を設け、これと比較することにより本発明による育毛剤の効果を比較した。結果を図1及び図2に示す。溶媒のみの試料と比較して、化合物1、2、5、及び6は顕著に発毛面積率（図1）及び色素変化率（図2）を改善していた。

【0026】

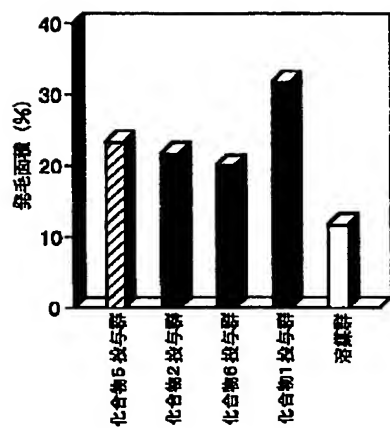
【発明の効果】本発明の育毛剤は、頭皮及び頭髮の機能亢進や正常化を達成することができ、極めて優れた毛再生促進効果及び脱毛抑制効果を有している。しかも、安全性及び保存安定性も高いという特徴を有している。

【図面の簡単な説明】

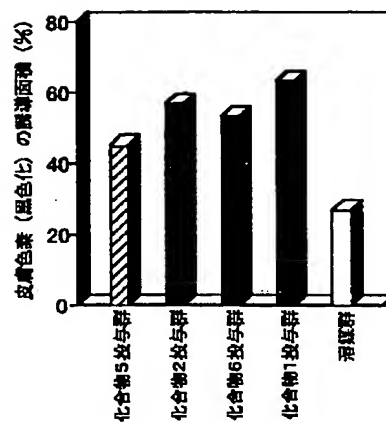
【図1】 本発明の育毛剤の発毛面積率の改善効果を示した図である。

【図2】 本発明の育毛剤の色素変化改善作用を示した図である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

識別記号

F I

テーマコード (参考)

// A 6 1 K 7/06

A 6 1 K 7/06

BEST AVAILABLE COPY